

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format Free
--	---	--	---	---	----------------

1. ☐ 3/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

009293026

WPI Acc No: 1992-420436/199251

XRAM Acc No: C92-186663

Triterpene alcohol ferulate-branched cyclodextrin complex -  
which can be solubilised in water so that absorption in intestine can be  
increased

Patent Assignee: KYOKUTO INT KK (KYOK-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4316597	A	19921106	JP 91169515	A	19910412	199251 B

Priority Applications (No Type Date): JP 91169515 A 19910412

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
✓ JP 4316597	A	5	C07J-053/00	

Abstract (Basic): JP 4316597 A

The complex is obtd. by inclusion of triterpene alcohol ferrulate with branched cyclodextrin which is a combination of at least one kind of (a) single branched glucosyl alpha-cyclodextrin (G1-alpha-CD), single branched glucosyl beta-cyclodextrin (G1-beta-CD), single branched maltosyl alpha-cyclodextrin (G2-alpha-CD) or single branched maltosyl beta-cyclodextrin (G2-beta-CD) or (b) multibranched glucosyl alpha-cyclodextrin (G1.G1-alpha-CD), multibranched glucosyl beta-cyclodextrin (G1.G1-beta-CD), multibranched maltosyl alpha-cyclodextrin (G2.G2-alpha-CD) or multibranched maltosyl beta-cyclodextrin (G2.G2-beta-CD).

USE/ADVANTAGE - According to the method, water-insol. triterpene alcohol ferrulate can be solubilised in water and absorption from intestine can be increased.

In an example, branched cyclodextrin (maltosyl-cyclodextrin at least 50%, total cyclodextrin at least 80%, alpha:beta:gamma = 6:3:1; 31.2g) was dissolved in water (100ml). Triterpene alcohol ferrulate (3g) was suspended in CHCl<sub>3</sub> (30ml). Both solns. were mixed and homogenised at 10,000 r.p.m. for 10 mins. then powdered by lyophilisation.

Dwg. 0/0

Title Terms: TRI; TERPENE; ALCOHOL; FERULATE; BRANCH; CYCLODEXTRIN; COMPLEX  
; CAN; SOLUBLE; WATER; SO; ABSORB; INTESTINAL; CAN; INCREASE

Derwent Class: B01

International Patent Class (Main): C07J-053/00

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format Free
--	---	--	---	---	----------------

© 2003 The Dialog Corporation

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 J 53/00

識別記号

庁内整理番号

7180-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数3(全5頁)

(21) 出願番号 特願平3-169515

(22) 出願日 平成3年(1991)4月12日

(71) 出願人 000129415

株式会社キョクトーインターナショナル  
東京都港区新橋6丁目12番5号

(72) 発明者 成瀬 治己

埼玉県越谷市瓦曽根2丁目8番53-222号

(72) 発明者 梶原 伸二

東京都杉並区阿佐谷南2丁目18番23号

(54) 【発明の名称】 トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリン複合体

## (57) 【要約】

【目的】  $\gamma$ -オリザノールの主成分であるトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを水に溶解しやすくすることを目的とする。

【構成】 トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを、単分岐グルコシル $\alpha$ シクロデキストリン、単分岐グルコシル $\beta$ シクロデキストリン、単分岐マルトシル $\alpha$ シクロデキストリン、単分岐マルトシル $\beta$ シクロデキストリン、複分岐グルコシル $\alpha$ シクロデキストリン、複分岐グルコシル $\beta$ シクロデキストリン、複分岐マルトシル $\alpha$ シクロデキストリン、複分岐マルトシル $\beta$ シクロデキストリンなどの分岐シクロデキストリンで包接した複合体を提供することにより水に対する溶解率を向上させる。

包接化合物の溶解率

	C D 種類	比 率	溶 解 率
比較例2	$\beta$ -C D	3 : 1	0.34%
比較例3	$\beta$ -C D	5 : 1	0.54%
実施例1	イソエリート	3 : 1	1.06%
実施例2	イソエリート	5 : 1	2.61%

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを分岐シクロデキストリンにて包接してなることを特徴とするトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリン複合体。

【請求項2】 前記分岐シクロデキストリンが単分岐グルコシル $\alpha$ シクロデキストリン ( $G_1 - \alpha - CD$ )、単分岐グルコシル $\beta$ シクロデキストリン ( $G_1 - \beta - CD$ )、単分岐マルトシル $\alpha$ シクロデキストリン ( $G_2 - \alpha - CD$ )、単分岐マルトシル $\beta$ シクロデキストリン ( $G_2 - \beta - CD$ ) のいずれか1つまたは2つ以上の組み合わせである請求項1のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリン複合体。

【請求項3】 前記分岐シクロデキストリンが複分岐グルコシル $\alpha$ シクロデキストリン ( $G_1 \cdot G_1 - \alpha - CD$ )、複分岐グルコシル $\beta$ シクロデキストリン ( $G_1 \cdot G_1 - \beta - CD$ )、複分岐マルトシル $\alpha$ シクロデキストリン ( $G_2 \cdot G_2 - \alpha - CD$ )、複分岐マルトシル $\beta$ シクロデキストリン ( $G_2 \cdot G_2 - \beta - CD$ ) のいずれか1つまたは2つ以上の組み合わせである請求項1のトリ

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリン複合体に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルは $\gamma$ -オリザノールの主成分であることが知られており、抗動脈効果作用、性腺刺激作用、抗酸化作用を有し、さらに自律神経失調症、高血圧症、肝臓疾患などの治療に効果があるとされている。

【0003】 しかし、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルは水に溶け難く消化管からの吸収が悪いことから、経口投与した場合消化管からの吸収が極めて悪く、血中への移行が僅かである。その為、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを単独で投与しても、その薬理、生理作用は充分に発現されていないと考えられる。消化管からの吸収の向上をはかる為には、この薬物の水への溶解速度を上昇させることが重要な要因とされている。この為、水に溶け難いトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの溶解速度を上昇させ吸収の向上をはかる工夫がなされてきた。

【0004】 例えば特開昭61-40298号公報においては、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの水溶化についてシクロデキストリンによる包接作用によるものが提案されているが、化粧用または注射用として適切であっても、経口用の内服薬に用いる場合は充分には満足できるものではなかった。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明はトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルが水に不溶な為、消化管からの吸収が悪く、その薬理・生理活性が有効に利用されにくい点を解決し、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの消化管からの吸収を向上させ、その薬理生理活性を高めようとするものである。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は上記課題を解決しようと鋭意研究を重ねた結果、分岐シクロデキストリンを用いればトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを包接することができ、しかもその複合体は水にも溶解し易くなることを知見した。本発明はこの知見に基づくものである。

【0007】 トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル（シクロアルテノール、24-メチレンシクロアルタノール、シクロブラノールなどのフェルラ酸エステルの単独またはその混合物）と各種シクロデキストリンとの複合体形成について検討した。その結果、各種分岐シクロデキストリンの複合体を形成することにより、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの溶解速度即ち経時的な溶解度の変化が上昇することを確認した。

【0008】 分岐シクロデキストリンの中でも単分岐グルコシル $\alpha$ または $\beta$ シクロデキストリン ( $G_1 - \alpha - CD$ 、 $G_1 - \beta - CD$ )、単分岐マルトシル $\alpha$ または $\beta$ シクロデキストリン ( $G_2 - \alpha - CD$ 、 $G_2 - \beta - CD$ ) を代表とする単分岐シクロデキストリンを用いて包接したほうが水に対する溶解度または溶解速度が大きく、前記エステルの包接に好適である。複分岐グルコシル $\alpha$ または $\beta$ シクロデキストリン ( $G_1 \cdot G_1 - \alpha - CD$ 、 $G_1 \cdot G_1 - \beta - CD$ )、や複分岐マルトシル $\alpha$ または $\beta$ シクロデキストリン ( $G_2 \cdot G_2 - \alpha - CD$ 、 $G_2 \cdot G_2 - \beta - CD$ ) を代表とする複分岐シクロデキストリンを用いて前記エステルを包接すると更に水に対する溶解度または溶解速度が向上し、前記エステルの包接にはより好適である。尚、本願明細書においてグルコシル基を $G_1$ として、マルトシル基を $G_2$ として記載することがある。

【0009】  $\gamma$ -オリザノールに含まれるトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの中でも代表的なものはシクロアルテノール、24-メチレンシクロアルタノール、シクロブラノール等のフェルラ酸エステルなどであるが、本発明はこれらのフェルラ酸エステルに限ることなく、下記のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルであっても良い。

【0010】 本願明細書で用いるトリテルペンアルコールとは、シクロアルテノール、シクロアルタノール、24-メチレンシクロアルタノール、シクロブラノール、25-ヒドロキシシクロアルタノール、25-エトキシシクロアルタノール、24-メチル-22-メトキシシク

ロアルタノールなど米糠油中に含まれるものを言う。

【0011】上記トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを分岐シクロデキストリンによって包接する方法としては、先ず分岐シクロデキストリンを水に溶解、懸濁または乳化させた分岐シクロデキストリン液を用意し、別途トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルをクロロホルム等の有機溶媒に溶解または懸濁した液と前記分岐シクロデキストリン液とを混合する。序でこの混合液を例えば10,000rpmで10分間のホモジナイズ処理を行ない充分に混和させてから凍結乾燥し、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの分岐シクロデキストリンによる包接複合体が得られる。

【0012】上記トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルが分岐シクロデキストリンによって包接されているかどうかの確認は、紫外線吸収スペクトルを比べることによって行なうことができる。即ちトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの吸収極大は320nmにあるが、一方その分岐シクロデキストリンとの複合体の場合は吸収極大は330nm近傍となるので、これを確認すれば良い。

【0013】また、シクロデキストリン（本願明細書においてはCDと略する場合がある）には、非分岐CDとして $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 3種のCDがある。分岐CDとしてはグルコシルーCD、マルトシルーCD等の単分岐CDがあり、複分岐CDとしてはジグルコシルーCD、ジマルトシルーCD、トリグルコシルーCD、マルトシルーCD等の同種複分岐CDやグルコシルーマルトシルーCD等の異種複分岐CDなどが知られている。CDの誘導体としてはヒドロキシエチルーCD、メチル化ーCD等が、ポリマー体としては $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ のCDのポリマーが知られている。上記CD中、非分岐CDはトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルに対する包接力が弱く、CD誘導体は毒性の問題（食品に使用することには許可されていない）があり、ポリマー体は水や溶剤に全く不溶でトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルとの包接化合物を形成出来ない。上記CD中好適なものは分岐CDであり、本発明に用い得る分岐CDには、上記単分岐CD、同種複分岐CDおよび異種複分岐CDを含むものである。

【0014】

【実施例1】次に、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルー分岐シクロデキストリン複合体を形成する方法について説明する。分岐シクロデキストリン（マルトシルーシクロデキストリンを50%以上含有、全シクロデキストリン80%以上含有、 $\alpha:\beta:\gamma=6:3:1$ ；商品名「イソエリート」塩水港製糖（株）製造）31.2gを水100mlに溶解した（一部は懸濁液）溶液とトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル3gをクロロホルム30mlに懸濁した溶液を混合し、10,000rpm、10分間でホモジナイズ後、凍結乾

燥によって粉末化した。

【0015】次に、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルー分岐シクロデキストリン複合体の形成の確認について説明する。トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルと上記実施例1で得たトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルー分岐シクロデキストリン複合体の紫外線吸収スペクトルを比較した。

【0016】その結果、図1に示すようにトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル単独の場合吸収極大は320nmにあるが、これに対してその複合体では吸収極大は330nmに移動する。このことから、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルー分岐シクロデキストリン複合体の形成が確認された。

【0017】

【図1】

【0018】

【実施例2】水難溶解性の薬物の消化管からの吸収を向上させるには、薬物の水への溶解速度を上昇させる必要がある。そこで、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルと分岐シクロデキストリンの複合体形成による溶解速度への影響について検討した。

【0019】その方法について述べる。200ml三角フラスコに水100mlを入れ、前記実施例1と同様の方法により、 $\gamma$ -オリザノール（シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む）と分岐シクロデキストリン（商品名：イソエリート）とで製造した複合体（ $\gamma$ -OZ：CD=3：1）を上記フラスコに0.1g入れ、25℃で75～80ストローク/分で30分間振った。30分後、No.2の $\blacktriangle$ ろ紙で $\blacktriangle$ ろ過し、その $\blacktriangle$ ろ過液50mlにクロロホルム（紫外測定用）50mlを加え充分に攪拌したのち、分液漏斗により水相とクロロホルム相とに分けた。 $\blacktriangle$ ろ過液中の殆どの分岐シクロデキストリンは水相へ移行し殆どの $\gamma$ -オリザノールはクロロホルム相に移行するので、クロロホルム相を分取して紫外吸収（315nm）を測定した。この測定にはクロロホルム（未処理）を対照とした。315nmの吸収極大はフェルラ酸に起因するものである。この測定によりフェルラ酸即ち $\gamma$ -オリザノールの溶解率を算出することができる。尚、ここにいう溶解率とは分散させた $\gamma$ -オリザノールに対してどのくらいが水中に溶解したかその割合を示すもので、次式によって表される。

溶解率（重量%）=（UV吸光度による $\gamma$ -OZ量/分散させた $\gamma$ -OZ量） $\times 100$

尚 $\gamma$ -OZは $\gamma$ -オリザノールを指す。

【0020】溶解濃度は、シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む $\gamma$ -オリザノール（未包接品）0.00025gをクロロホルム（紫外測定用）50mlに溶解し315nmの吸光度から溶解濃度を算出した。測定時間を30分としたのは、30分で図2に

示したように溶解がほぼ完了することを確認したからで  
ある。その測定結果を表1および図2に示す。 \* 【0021】

\* 【表1】

包接化合物の溶解率			
	CD種類	比率	溶解率
比較例2	$\beta$ -CD	3:1	0.34%
比較例3	$\beta$ -CD	5:1	0.54%
実施例1	イソエリート	3:1	1.06%
実施例2	イソエリート	5:1	2.61%

【0022】

【図2】

【0023】

【比較例1】上記実施例2と同様の方法で $\gamma$ -オリザノール（シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む）の溶解率を求めようとして、UV吸光度による $\gamma$ -OZ量を測定したが、その結果、シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む $\gamma$ -オリザノール（未包接品）は120分間までの測定で、吸光度は全く認められず、水に全く溶解しないことが確認された。

【0024】

【比較例2】上記実施例2と同様の方法で $\gamma$ -オリザノール（シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む）と $\beta$ -シクロデキストリンとの複合体（ $\gamma$ -OZ： $\beta$ -CD=3:1）の溶解率を求めようとして、UV吸光度による $\gamma$ -OZ量を測定したが、その結果は表1に示すとおりであった。

【0025】

【比較例3】上記実施例2と同様の方法で $\gamma$ -オリザノール（シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む）と $\beta$ -シクロデキストリンとの複合体（ $\gamma$ -OZ： $\beta$ -CD=5:1）の溶解率を求めようとして、UV吸光度による $\gamma$ -OZ量を測定したが、その結※

※果は表1に示すとおりであった。

【0026】

【実施例3】次に、本発明による複合体の水に対する溶解速度即ち経過時間に対する溶解率の変化を測定した。200ml三角フラスコ6個を準備してそれぞれに水100mlを入れ、前記実施例1と同様の方法により、 $\gamma$ -オリザノール（シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む）と分岐シクロデキストリン（商品名：イソエリート）とで製造した複合体（ $\gamma$ -OZ：CD=3:1）を上記フラスコに0.1g入れ、25℃で75～80ストローク/分で15分間振った。15分振とう後上記フラスコ中1個を取り出し、その液をNo. 2の▲ろ▼紙で▲ろ▼過し、その▲ろ▼過液50mlにクロロホルム（紫外測定用）50mlを加え充分に攪拌したのち、分液漏斗により水相とクロロホルム相とに分けた。▲ろ▼過液中の殆どの分岐シクロデキストリンは水相へ移行し殆どの $\gamma$ -オリザノールはクロロホルム相に移行するので、クロロホルム相を分取して紫外吸収（315nm）を測定した。同様にして30分後、45分後、60分後、90分後および120分後フラスコを取り出して紫外吸収（315nm）を測定した。その結果は表2に示す通りである。

【0027】

【表2】

	CD種類	比率	15分	30分	45分	60分	90分	120分
比較例4	$\beta$ -CD	3:1	0.31	0.34	0.45	0.55	0.51	0.49
実施例3	イソエリート	3:1	0.82	1.06	1.12	1.24	1.47	1.46
実施例4	イソエリート	5:1	1.22	2.61	2.44	2.36	2.60	2.88

【0028】

【実施例4】割合の異なる上記 $\gamma$ -オリザノールと分岐CD（商品名：イソエリート）との複合体（重量比 $\gamma$ -OZ：CD=5:1）について上記実施例3と同様の方法で水に対する経時的な溶解率を測定した。その結果を表2に示した。

【0029】

【比較例4】 $\beta$ -シクロデキストリンと上記 $\gamma$ -オリザノールとの複合体（重量比 $\gamma$ -OZ：CD=3:1）をについて上記実施例3と同様の方法で水に対する経時的

な溶解率を測定した。その結果を表2に示した。

【0030】以上の測定結果からも明らかなように、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルと分岐シクロデキストリンの複合体を形成することによって、また分岐シクロデキストリンの量を増すことによって、溶解剤としてクロロホルム等の非水溶性の溶媒を使用することによって水に対する溶解性が著しく向上した。

【0031】その結果、動物実験においても、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの消化管からの吸収が向上することを認めた。吸収性の向上によってトリ

7

テルペンアルコールのフェルラ酸エステルの薬理、生理作用の増強が期待出来る。

【0032】尚、分岐シクロデキストリンによって、シクロアルテノールのフェルラ酸エステルを70%以上含む $\gamma$ -オリザノールとの複合体が形成されることを確認したことから、 $\gamma$ -オリザノールの成分であるシクロアルテノールのフェルラ酸エステルおよび2,4-メチレンシクロアルタノール、シクロプラノールのそれぞれのフェルラ酸エステルについても同様に複合体を形成することが可能である。

【0033】

【発明の効果】以上述べたように、本発明のトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリンの複合体によれば、種々の薬理、生理作用を有す

8

ることが知られているが水に不溶なため活性が十分に発現し難いトリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルを水溶液化することができ、消化管からの吸収も向上出来るので、トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルの有する種々の優れた薬理、生理作用を更に増強することが期待出来る。

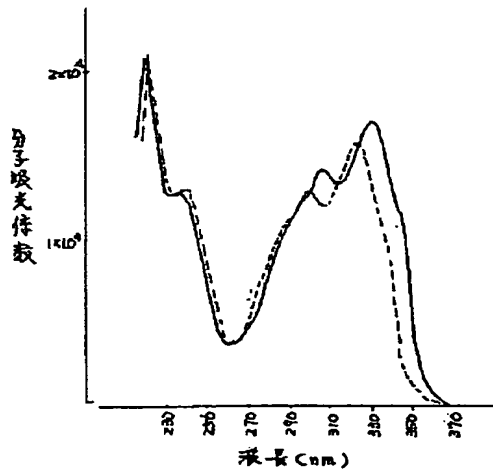
【図面の簡単な説明】

【図1】トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステルとその分岐シクロデキストリンの複合体の紫外線吸収スペクトルを現すグラフである。

【図2】トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-分岐シクロデキストリン複合体の溶解速度を現すグラフである。

【図1】

—— トリテルペンアルコールフェルラ酸エステル  
— 分岐シクロデキストリン複合体  
---- トリテルペンアルコールフェルラ酸エステル



【図2】

トリテルペンアルコールのフェルラ酸エステル-サイクロデキストリンの複合体の溶解速度

